

关于《癫痫患者的睡眠生理: 癫痫发作对快速眼动睡眠潜伏期和持续时间的影响》一文的解读



温慧¹, 温文颢², 刘永红²

1. 内蒙古自治区鄂尔多斯市中心医院 神经内科(鄂尔多斯市 017000)

2. 空军军医大学西京医院 神经内科(西安 710032)

【摘要】 本文对最近发表于 *Epilepsia* 杂志的“Sleep physiology in patients with epilepsy: Influence of seizures on rapid eye movement (REM) latency and REM duration”一文进行解读, 该研究以接受术前评估的成年药物难治性癫痫患者为研究对象, 通过分析频谱图和视频脑电图发现, 癫痫本身可以改变潜在的睡眠, 对于癫痫发作和长期癫痫发作风险预警具有一定意义, 并且首次提出了几个癫痫发作与睡眠的概念如 primary sleep period、perisleep 等。通过文章解读, 期望为相关专业人员提供癫痫研究新方向。

【关键词】 癫痫; 快速眼动睡眠; 脑电图监测; 睡眠监测

本文对最近发表于 *Epilepsia* 杂志的“Sleep physiology in patients with epilepsy: Influence of seizures on rapid eye movement (REM) latency and REM duration”一文进行解读进行解读, 旨在更深入地理解癫痫发作与睡眠的关系, 尤其是癫痫发作对快速眼动期睡眠 (Rapid eye movement, REM) 睡眠的影响。文章探讨了癫痫发作对 REM 潜伏期和持续时间的影响, 发现初级睡眠期 (Primary sleep period, PSP) 之前、PSP 期间和 perisleep (4-h periods before and after the PSP) 期发生的癫痫发作与 REM 潜伏期的延长存在可测量和可靠的关系。该研究采用快速傅里叶变换 (Fast fourier transform, FFT) 频谱图和具有眼电极通道的 30s 每帧的脑电图 (Electroencephalographic, EEG), 对一组接受耐药性癫痫评估的成年癫痫患者进行睡眠分期分析并确定研究的睡眠变量。研究发现, 癫痫本身可以改变潜在的睡眠, 对于癫痫发作和长期癫痫发作风险预警具有一定意义。

1 概述

文章首次提出的几个概念对于未来开展类似研究具有一定参考价值, 具体内容如下: ① PSP

即 primary sleep period 定义为发作当晚超过 1 h 的睡眠时间; ② previous day 指 PSP 的前一天白天; ③ same night 指 PSP 的当晚; ④ 4 h-before sleep onset 指在 PSP 睡眠起始前的 4 h; ⑤ 4 h-after sleep offset 指 PSP 睡眠结束的后 4 h; ⑥ following day 指 PSP 的次日白天; ⑦ perisleep 指 PSP 前后 4 h。

2 摘要部分

研究目的: 睡眠与癫痫之间存在着一种公认的双向关系。癫痫患者往往睡眠效率较低, REM 睡眠时间较短。REM 睡眠发生延迟或持续时间缩短可能与癫痫发作有着相互作用。对一组接受耐药性癫痫评估的成年人进行研究, 希望确定癫痫发作前后的快速眼动睡眠是否存在潜伏期延迟或持续时间缩短。研究方法: 研究采用光谱图引导联合人工校正的方法回顾癫痫监测单元入院患者的视频脑电图, 进行睡眠评分, 从而确定睡眠变量。研究结果: ① 研究的患者队列中, 在 PSP 之前或 PSP 期间经历癫痫发作的患者, 其 REM 潜伏期延长, REM 持续时间缩短; ② 在睡眠开始前的 4 h 内发生癫痫发作的当晚, REM 潜伏期延长, REM 持续时间缩短; ③ 在 PSP 后一天发生癫痫发作时, REM 没有变化。研究意义: 在 PSP 之前、PSP 期间和 perisleep 发生的癫痫发作与 REM 睡眠潜伏期的延迟之间存在显著相关性。

DOI: 10.7507/2096-0247.202405007

通信作者: 刘永红, Email: liuyh@fmmu.edu.cn



3 背景介绍

睡眠和癫痫之间存在着复杂的双向关系。癫痫患者的睡眠效率较低,睡眠碎片化,REM睡眠潜伏期延长,REM睡眠持续时间明显缩短。虽然睡眠剥夺可能是癫痫发作的明显诱因,但癫痫样放电的增加通过扰乱觉醒而影响睡眠。在睡眠期间,癫痫发作更有可能发生在睡眠转换期和非快速动眼期睡眠(Non-rapid eye movement, NREM)期,而1%或更少的癫痫发作发生在REM期。这可能是因为在NREM睡眠中,丘脑-皮质传入冲动介导的大脑皮质呈弥漫性同步化,进而引起致痫灶神经元兴奋性增加,对癫痫活动起易化作用;而REM睡眠期,丘脑-皮质传入冲动呈去同步化,引起通过胼胝体传播的神经冲动减弱,对癫痫活动起抑制作用^[1-3]。REM潜伏期延迟或REM持续时间缩短可能与个体患者癫痫发作存在相互作用,可更好地了解癫痫发作的昼夜节律模式和预测癫痫的活动性。同样,REM睡眠增加是否可以改善癫痫发作的发生率,以及在癫痫患者中识别潜在的REM睡眠模式是否能够更好地检测或预测癫痫发作尚不清楚。研究者提出两个假设:在REM之前的癫痫发作(无论白天或晚上)与进入REM的延迟有关;REM结束后发生癫痫发作,与个体基线相比,也会增加REM潜伏期。如果可以确定REM睡眠和癫痫发作之间的一致关系,则可以使用这些信息纵向监测癫痫发作的发生率和频率,并结合昼夜节律和生理变量来预测癫痫发作的风险。

4 方法学

研究回顾性分析了2019年6月—2022年5月期间入住美国马里兰州贝塞斯达国立卫生研究院癫痫监测单位(EMU)的41例成年耐药性癫痫患者。研究采用长程视频脑电图监测,监测时间至少4个夜晚,至少记录到一次癫痫发作,以及至少一次24h无癫痫发作。所有参与者均已签署知情同意书并通过伦理审查。本研究排除了儿科患者、颅内电极记录者、伪差过大、数据丢失或格式问题、未监测到癫痫发作者以及其他不符合入组标准者。具体实施过程包括:①采集脑电图(含眼动、心电);②使用光谱图引导分析和人工校正分析(原文图1);③确定睡眠参数,包括睡眠开始时间、睡眠结束时间、总睡眠时间、REM潜伏期、REM持续时间、NREM:REM比率、睡眠开始后的长时间清醒期以及任何白天小睡的发生(定义为连

续白天睡眠的30min);④确定每一次癫痫发作的发作类型、发作起始和终止以及发作前和发作后的状态;⑤聚焦于几个癫痫发作窗口来评估其对PSP的影响;⑥使用箱线图和千层面图分别对群体水平和个体水平进行分析,统计软件为R版本的4.2.0。

5 结果分析

5.1 队列分析

纳入及排除标准参见原文图2,纳入者人口统计学资料参见原文表1。EMU的平均持续时间为8.3(SE=0.3)d,范围为5~13d。患者在EMU住院期间平均有4.0(SE=0.10)个REM期,范围为0~11个REM期。

5.2 全队列分析

汇总的队列结果参见原文表2。癫痫发作后的PSP与REM期潜伏期的显著增加有关;癫痫发作组的REM期潜伏期为150.8(SE=11.5)min,无癫痫发作组为100.6(SE=7.3)min($P<0.01$,原文图3A);5.2.3癫痫发作后的PSP与REM期持续时间的显著缩短有关;癫痫发作组的REM期持续时间为68.1(SE=5.5)min,无癫痫发作组为85.9(SE=3.8)min($P=0.01$,原文图3B);当比较前一天经历癫痫发作的患者和未经历癫痫发作患者的睡眠时,NREM:REM比率($P=0.45$)或睡眠效率($P=0.98$)无统计学差异;癫痫发作PSP与REM期潜伏期的显著增加有关,癫痫发作组的REM期潜伏期为160.4(SE=14.7)min,无癫痫发作组为104.2(SE=7.2)min($P<0.01$,原文图3C);5.2.6癫痫发作PSP也显示出REM期持续时间缩短,癫痫发作组的REM期持续时间为58.8(SE=6.7)min,无癫痫发作组为85.8(SE=3.7min, $P<0.01$,原文图3D);癫痫发作PSP还显示出NREM:REM比率显著增加($P<0.01$)以及睡眠效率显著降低($P=0.05$);癫痫发作前PSPREM期潜伏期($P=0.52$),REM期持续时间($P=0.09$),NREM:REM比率($P=0.54$)或睡眠效率($P=0.50$)无统计学差异。

5.3 癫痫发作时间

原文探讨的是仅在夜间、仅在白天以及日夜均有发作的癫痫患者,在REM期潜伏期($P=0.54$)、REM期持续时间($P=0.55$)、NREM:REM比率($P=0.10$)以及睡眠效率($P=0.97$)方面的统计学差异。

5.4 癫痫发作类型

原文探讨了局灶性意识障碍性癫痫发作(Focal

impaired awareness seizures, FIAs) 和双侧强直阵挛性癫痫发作 (Bilateral tonic-clonic seizures, BTCSs) 之间的差异。研究发现, 与前一天发生的 FIAs 相比, 前一天发生的 BTCSs 的 REM 潜伏期显著增加, 组间差异平均为 65.0 (SE=32.8) min ($P=0.05$)。BTCSs 组的 REM 期潜伏期为 194.2 (SE=27.8) min, 而 FIAs 组的 REM 期潜伏期为 129.2 (SE=17.5) min。然而, 在 REM 期持续时间 ($P=0.41$)、NREM:REM 比率 ($P=0.21$) 和睡眠效率 ($P=0.29$) 方面, 两组之间无统计学差异。

5.5 日间睡眠

原文探讨了在 PSP 当晚发生癫痫发作的患者, 在其癫痫发作后的日间睡眠与无癫痫作者的日间睡眠在睡眠质量方面的差异。结果显示, 在 REM 期持续时间 ($P=0.20$)、REM 潜伏期 ($P=0.43$)、NREM:REM 比率 ($P=0.81$) 以及睡眠效率 ($P=0.14$) 方面, 两组之间无统计学差异。

5.6 个体水平分析

原文对 27 例符合以下两个条件的癫痫患者进行个体水平分析: 至少有两天出现癫痫发作 (A 组), 两天没有癫痫发作 (B 组)。与 B 组相比, A 组 REM 期潜伏期增加 ($P<0.01$, 参见原文图 4A); 与 B 组相比, A 组 REM 期持续时间缩短 ($P<0.01$, 原文图 4B); 与 B 组相比, A 组没有发现 NREM:REM 比率 ($P=0.06$)、睡眠效率 ($P=0.14$) 的统计学差异; 为了说明癫痫发作对个体睡眠的影响, 原文选择患者的 REM 潜伏期和癫痫发作数据进行了展示 (原文图 4C); 在 3d 的患者亚组中也观察到了类似的趋势, 但与 2d 的患者组相比显著性略差 (各项睡眠变量比较均 $P>0.05$)。此外, 需要进一步研究以确定这种趋势的原因和影响。

6 讨论

原文讨论部分中, 对研究结果进行了分析和解释, 并探讨了其在相关领域中的意义和贡献。然而, 原文中也提出了研究存在的一些局限性。因此, 在未来的研究中, 可以针对这些局限性进一步开展研究, 并尝试解决这些问题, 以提高研究的可靠性和有效性。

该研究具有以下新颖性: 采用连续、多日、无创、相对客观的方法对睡眠分期进行评估; 提出了特定的围睡眠期定义; 使用头部中央区域频谱图的方法进行睡眠分期为视频脑电监测的癫痫患者提供了一种有效且标准的睡眠分析方法; 研究结果与其原文最初的假设一致, 与先前的研究报告一

致; REM 期的变化似乎与癫痫发作类型有关; 研究结果表明睡眠结构的变化不仅在患者之间, 而且在患者个体都是稳定的; REM 潜伏期延长可预测癫痫发作, 但反之不一定成立; 癫痫发作后 PSP 的 NREM:REM 比率和睡眠效率未发现明显的变化。该研究的局限性在于: 视频脑电图监测期间, 患者正在服用多种不同组合的抗癫痫发作药物, 这可能会影响睡眠结构; 其他药物, 如选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂和苯二氮卓类药物, 也可能影响 REM 睡眠; 患者逐渐减药以诱发癫痫发作, 这也可能影响癫痫发作和睡眠模式; 未行多导睡眠监测, 故不能排除阻塞性睡眠呼吸暂停及周期性腿动对睡眠结构的影响。

7 研究结论

在 PSP 之前、PSP 以及 perisleep 期间发生的癫痫发作与 REM 潜伏期的延迟之间存在可测量且可靠的关系。针对这一关系应进一步研究, 以作为癫痫检测和长期癫痫风险监测的重要生物标志物。

8 启发

该研究提示, 睡眠对癫痫发作有着一定的影响, 睡眠的模式可影响癫痫发作的频率和发作的时间。癫痫发作预测领域虽是研究热点, 但还没有统一的共识, 未来可以从该研究的局限性入手, 如: 对未服药的癫痫患者进行研究, 以排除药物对 REM 睡眠的影响, 并进一步分析癫痫发作对 REM 期或整个睡眠结构的影响。也可以按照不同的癫痫类型进行亚组分析^[4-7], 或直接针对某一种癫痫发作类型进行研究, 以探究其对睡眠结构的影响。还可以依照癫痫共病睡眠障碍^[8], 如: 癫痫共病发作性睡眠病、失眠、睡眠呼吸暂停综合征等进行分组, 分析其睡眠变量, 以探究其与各睡眠变量之间的关系。

解读原文: Alexandria Kilgore-Gomez, Gina Norato, William H Theodore, *et al.* Sleep physiology in patients with epilepsy: Influence of seizures on rapid eye movement (REM) latency and REM duration. *Epilepsia*, 2024, 00:1-11. <https://doi.org/10.1111/epi.17904>

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 韩飞飞, 雒晨宇, 孙美珍, 等. 癫痫与睡眠障碍相关机制研究进展. *癫痫杂志*, 2023, 09(2): 151-155.
- 2 Minecan D, Natarajan A, Marzec M, *et al.* Relationship of epileptic

- seizures to sleep stage and sleep depth. *Sleep*, 2002, 25(8): 899-904.
- 3 Steriade M, Amzica F. Sleep oscillations developing in to seizures in corticothalamic systems. *Epilepsia*, 2003, 44(suppl 12): 9-20.
- 4 Kataria L, Vaughn BV. Sleep and epilepsy. *Sleep Med Clin*, 2016, 11(1): 25-38.
- 5 Zanzmera P, Shukla G, Gupta A, *et al*. Markedly disturbed sleep in medically refractory compared to controlled epilepsy a clinical and polysomnography study. *Seizure*, 2012, 21(7): 487-490.
- 6 李桂花, 徐江涛, 杨俊. 成人原发性癫痫患者63例睡眠结构分析. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2010, (6): 354-356.
- 7 Matos G, Andersen ML, do Valle AC, *et al*. The relationship between sleep and epilepsy: evidence from clinical trials and animal models. *Journal of the Neurological Sciences*, 2010, 295(1): 1-7.
- 8 孙晴晴, 张亚男, 汤琪, 等. 癫痫共病睡眠障碍治疗中国专家共识解读与评价. *中风与神经疾病杂志*, 2020, 37(11): 1039-1042.

收稿日期: 2024-05-16 修回日期: 2024-05-22

